



TITLE:

腎盂尿管癌の臨床的検討：初診時の肉眼的血尿の有無による比較も含めて

AUTHOR(S):

加藤, 大悟; 真殿, 佳吾; 谷川, 剛; 矢澤, 浩治; 細見, 昌弘; 伊藤, 喜一郎

CITATION:

加藤, 大悟 ...[et al]. 腎盂尿管癌の臨床的検討：初診時の肉眼的血尿の有無による比較も含めて. 泌尿器科紀要 2009, 55(2): 59-63

ISSUE DATE:

2009-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/72786>

RIGHT:

許諾条件により本文は2010-03-01に公開

腎盂尿管癌の臨床的検討 —初診時の肉眼的血尿の有無による比較も含めて—

加藤 大悟, 真殿 佳吾, 谷川 剛
矢澤 浩治, 細見 昌弘, 伊藤喜一郎
大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

CLINICAL STUDIES OF RENAL PELVIC AND URETERAL CANCERS —COMPARISON WITH OR WITHOUT ASYMPTOMATIC MACROHEMATURIA AT INITIAL COMPLAINT—

Taigo KATO, Keigo MADONO, Go TANIGAWA,
Koji YAZAWA, Masahiro HOSOMI and Kiichiro ITOH
The Department of Urology, Osaka General Medical Center

We analyzed 95 patients with renal pelvic and ureteral cancers with total nephroureterectomy at our Department from January, 1997 to April, 2007. The patients were composed of 60 males and 35 females, between 41 and 90 years old with a median age of 69 years old. Histologically, there were 94 transitional cell carcinomas (TCC) and 1 TCC with squamous cell carcinoma. Fifty five cases (57.9%) were less than pT2, and 41 cases (42.1%) were more than pT3. Findings of lymphatic and venous invasion were present in 35 cases and 24 cases respectively. The overall survival rate at 5 years was 76.6%. In this series, pathological stage, infiltration pattern, lymphatic and/or venous invasion and the regional lymph nodes indicated a significantly poor prognosis. On the other hand, multivariate analysis using Cox proportional hazards regression revealed the presence of pathological stage as the most significant predictor of survival. Furthermore, we investigated histopathological prognostic factors of the patients separating asymptomatic macrohematuria group (AM group) and non-asymptomatic macrohematuria group (non-AM group). According to this analysis, non-AM group had worse pathological stage, grade and lymphatic invasion than AM group.

(Hinyokika Kiyo 55 : 59-63, 2009)

Key words : Renal pelvis and ureteral cancer, Prognostic factor, Asymptomatic macrohematuria

緒 言

腎盂尿管癌は診断時にすでに浸潤癌である症例が多く、その予後は一般に不良とされている^{1,2)}。今回われわれは、大阪府立急性期・総合医療センター（旧大阪府立病院）泌尿器科において過去11年間に病理組織学的に腎盂尿管癌と診断された95例に対して、臨床病理学的因子および予後について検討した。さらに初診時の肉眼的血尿の有無により血尿群・非血尿群に分け、臨床病理学的因子について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1997年1月から2007年4月までの約11年間に当院において手術療法を施行し、病理組織学的に移行上皮癌と診断された95例を対象とした。病理組織学的所見は腎盂・尿管癌取り扱い規約（第2版、2002年）³⁾に従った。生存率は起算日を手術日として算出し、観察期間は3.2～127.1カ月（中央値27.9カ月）であった。

疾患特異的生存率はKaplan-Meier法で算出し、有意差検定にはlog-rank testを用いた。独立性の検定には χ^2 検定を用い、予後因子の多変量解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。なお統計プログラムはStat View 5.0 (SAS Institute Inc)を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありと判断した。

結 果

1. 患者背景

患者背景をTable 1に示した。診断時の平均年齢は69歳、男女比は1.8 : 1と男性に多かった。患側はほぼ同じであった。主訴は肉眼的血尿が60例（63.8%）と最も多く、その他には水腎症、顕微鏡的血尿などが見られた。

2. 尿細胞診

術前尿細胞診所見が明らかであった92例のうちclass IV, Vを陽性すると60例（65.2%）が陽性であった。尿細胞診陽性例ではG1が9例（15%）、G2が36例（60%）、G3が15例（25%）と異型度が高い

Table 1. Patient's characteristics

	No of Patients
Sex	
Male	60
Female	35
Age (years)	
41-90 (medeian 69)	
Symptom	
Asymptomatic macrohematuria	60 (63.8%)
Flank pain or abdominal pain	16
Microscopic hematuria	7
Follow-up for bladder cancer	3
Urinary tract infection	3
Incidental	3
Laterality	
Right	50
Left	45
Tumor site	
Pelvis	50
Ureter	43
Superior	9
Middle	9
Inferior	25
Pelvis and ureter	2
Cytology	
Positive (class IV, V)	60 (65.2%)
Suspicious (class III)	19
Negative (class I, II)	13
Unknown	3

傾向にあり、また grade が高くなると尿細胞診陽性率が60.1, 67.1, 82.6%と高くなる傾向にあった。深達度は pT2 以下38例 (63.1%), pT3 以上22例 (36.7%) であったが、尿細胞診陽性率はそれぞれ63.1, 68.2%と有意差を認めなかった。

3. 病理組織学的所見

組織学的分類は全例が移行上皮癌であったが、1例は扁平上皮癌の一部に含んでいた。組織学的深達度と異型度、浸潤増殖様式 (INF), 壁内リンパ管侵襲 (pL), 壁内静脈侵襲 (pV) の関係を Table 2 に示した。pT2 以上の浸潤癌は pT1 以下の表在癌より INF γ ($p=0.016$), L1 ($p<0.001$), V1 ($p<0.001$) が有意

に多かった。

4. 疾患特異的生存率

腎盂尿管癌全体の生存率は1, 3, 5年生存率がそれぞれ85.9, 76.6, 76.6%と比較的良好な成績であった (Fig. 1)。

1) 背景因子別生存率

性別では生存率に有意差を認めず、年齢は中央値69歳で分けて検討したが有意差を認めなかった。患側による有意差を認めず、発生部位でも腎盂と尿管において有意差を認めなかった。

2) 尿細胞診別生存率

尿細胞診陽性群 ($n=60$) での5年生存率は74.3%であったのに対して陰性群 ($n=30$) では80.7%と有意差を認めなかった。

3) 腫瘍因子別生存率

腎盂尿管癌の予後規定因子として病理学的因子を検討した。深達度、異型度、浸潤増殖様式、壁内リンパ管侵襲、壁内静脈侵襲、リンパ節転移 (N) について検討したところ、pT2 以下と pT3 以上、INF α , β と INF γ , pL0 と pL1, pV0 と pV1, リンパ節転移陽性と陰性の間で有意差を認めた (Table 3)。

5. 予後因子の多変量解析

単変量解析にて有意な予後因子とされた、深達度、浸潤増殖様式、壁内リンパ管侵襲、壁内静脈侵襲について互いの影響を補正するため Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、各因子の予後への影響の強さを検討した。なおリンパ節転移については郭清を行っていない症例が33例と多く、除外した。pT, INF, pL, pV の risk ratio はそれぞれ3.127, 1.287, 2.229, 2.584であり、深達度が有意に独立した予後因子であった ($p=0.0205$) (Table 4)。

6. 術後補助療法と再発転移

術後化学療法に関しては一定のプロトコールを設定していなかったが、原則的に pT2 以上で G3 または INF γ , pL1, pV1 のいずれかを要する症例に対して行った。補助化学療法は MVAC が31例, CPA (CDDP, ADM, CPA) が1例であった。リンパ節転移陽性例12例を除く pT3 もしくは pT2 で壁内リンパ管侵襲、壁内静脈侵襲のいずれかを認めた38例におい

Table 2. Relationship between pT and other pathological factors

	No	G1	G2	G3	INF α	INF β	INF γ	pL0	pL1	pV0	pV1
pTis	9	3	1	5	7	2	0	9	0	9	0
pTa	20	10	8	2	16	4	0	19	1	19	1
pT1	16	1	12	3	7	9	0	13	3	15	1
pT2	9	1	6	2	1	8	0	5	4	9	0
pT3	37	1	28	8	7	26	4	14	23	19	18
pT4	4	0	1	3	0	2	2	0	4	0	4
Total	95	16	56	23	38	51	6	60	35	71	24

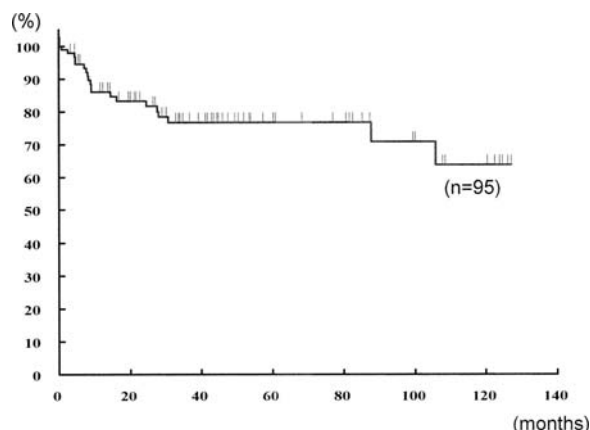


Fig. 1. Cause-specific survival rate of all patients.

Table 3. Univariate analysis (log-rank test) of prognostic factors for survival

Prognostic factor	Category advantage/disadvantage	5-year cause-specific survival rate (%)	<i>p</i> value
Tumor site	Pelvis/ureter	89.8/73.7	<i>p</i> = 0.124
Tumor number	Single/multiple	82.4/76.7	<i>p</i> = 0.445
Tumor morphology	Papillary/non-papillary	85.4/53.3	<i>p</i> = 0.080
Grade	G1-2/G3	83.1/68.1	<i>p</i> = 0.160
Stage	pTis-2/pT3-4	89.1/58.2	<i>p</i> < 0.005*
Lymphatic invasion	pL0/pL1	91.8/51.2	<i>p</i> < 0.05*
Venous invasion	pV0/pV1	81.8/62.1	<i>p</i> < 0.05*
Infiltration pattern	INF α , β /INF γ	79.0/62.5	<i>p</i> < 0.05*
Lymph node metastasis	pN0/pN1-2	91.5/42.5	<i>p</i> < 0.0005*
Asymptomatic macrohematuria (AM)	AM + /AM -	86.6/56.2	<i>p</i> < 0.05*

* Statistically significant

て術後補助化学療法を施行した13例と非施行例25例における生存率を比較検討した。1, 3年生存率は補助化学療法施行群がそれぞれ91.6, 88.8%, 非施行群84.6, 72.7%と両者の間に統計学的有意差は認められなかった。

再発転移部位は傍大動脈リンパ節転移6例, 骨盤内リンパ節転移1例, 縦隔リンパ節転移1例, 右総腸骨

リンパ節転移1例, 肺転移6例, 骨転移2例, 肝転移2例(重複例3例)で, 観察期間は2.6~50.3カ月(中央値14.5カ月)で全例が癌死していた。

7. 手術術式

当院では2002年7月より鏡視下手術(腹腔鏡下, 後腹膜鏡下)を行っており, 2007年4月までに37例施行したが, 開放手術と比較して5年生存率に有意差を認めなかった(*p* = 0.24)。

8. 膀胱腫瘍の合併

膀胱腫瘍の既往のある3例を除いた92例のうち, 膀胱腫瘍の合併は32例(34.7%)で認めた。膀胱腫瘍の発生時期は同時型9例, 続発型23例であった。膀胱癌続発例において膀胱再発までの期間は2.8~49.0カ月(中央値8.6カ月)であった。

膀胱腫瘍の合併(*n* = 32)の5年生存率は76.4%で, 合併なしの症例(*n* = 60)の84.0%より悪い傾向にあったが, 統計学的有意差は認めなかった。また膀胱腫瘍合併例での腫瘍発生時期による予後に有意差はなかった。また腎尿管全摘術後の膀胱腫瘍の非再発率は1年非再発率が82.6%, 3年非再発率が77.1%, 5年非再発率が76.1%と膀胱内での再発は3年以内におこる傾向にあった(Fig. 2)。

9. 初診時の肉眼的血尿の有無による比較

また今回われわれは初診時の肉眼的血尿の有無により血尿群60例・非血尿群35例に分け, 臨床・病理組織学的因子および予後について検討した。2群間において性別, 年齢, 患側といった臨床的背景に有意な差を認めなかったが, 5年生存率では血尿群が86.6%, 非血尿群が52.2%と有意差を認めた(Fig. 3)。深達度, 異型度, 浸潤増殖様式, 壁内リンパ管侵襲, 壁内静脈侵襲といった病理組織学的因子では深達度において非血尿群がpT2以上の浸潤癌である症例が有意に多かった(*p* = 0.02)。また異型度では, 非血尿群においてG3症例が有意に多く認められた(*p* = 0.03)。浸潤増殖様式, 壁内静脈侵襲では2群間に有意な差を認めなかったが, 壁内リンパ管侵襲では非血尿群において有意にリンパ管侵襲が多いという結果が得られた(*p* = 0.03)。

Table 4. Multivariate analysis (Cox proportional hazard model) of prognostic factors for survival

Prognostic factor	Category		Risk ratio	95% CI	<i>p</i> value
	Advantage	Disadvantage			
Stage	Less than pT2	More than pT3	3.127	1.192-8.203	<i>p</i> = 0.0205*
Infiltration pattern	INF α or β	INF γ	1.287	0.047-3.471	<i>p</i> = 0.6188
Lymphatic invasion	pL0	pL1	2.229	0.948-5.245	<i>p</i> = 0.0662
Venous invasion	pV0	pV1	2.584	1.158-5.768	<i>p</i> = 0.080
Asymptomatic macrohematuria (AM)	AM +	AM -	1.068	0.259-1.386	<i>p</i> = 0.611

* Statistically significant

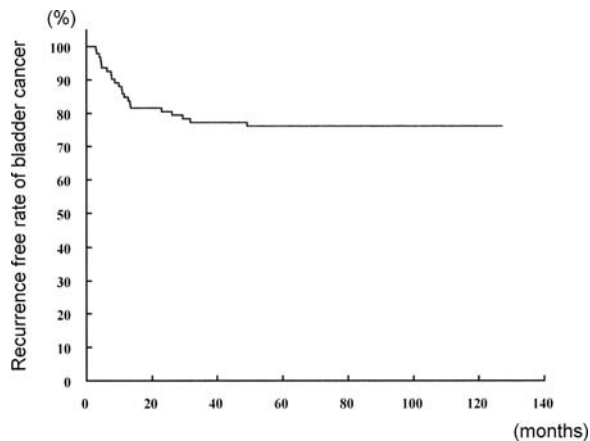


Fig. 2. Bladder tumor recurrence-free curve of all patients after nephroureterectomy.

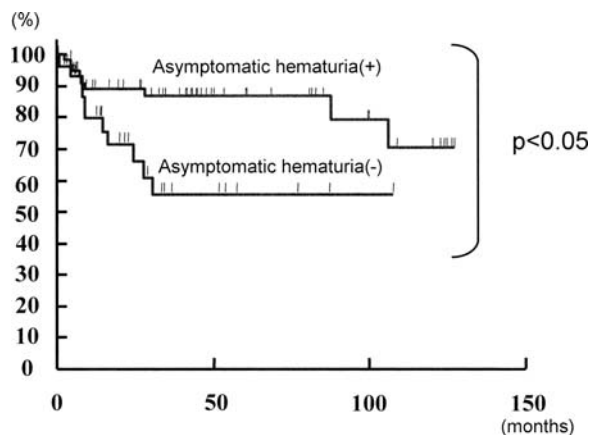


Fig. 3. Survival rate according to the presence of asymptomatic macrohematuria.

考 察

腎盂尿管癌は尿路上皮癌の約5～10%と比較的稀な腫瘍である。その予後は一般に不良と言われていたが、以前は40%程度とされていた5年生存率^{4,5)}も近年は60～80%程度と報告される例も増加しており^{6,7)}、治療法の進歩による予後の改善傾向が見られている。秋野ら⁸⁾はpT2以上、G3、壁内リンパ管侵襲または壁内静脈侵襲陽性のいずれかを認めた場合に術後化学療法を施行し、有意に予後の改善を認めたとするなど術後補助化学療法が生存率の延長に寄与してきた可能性があるが^{9,10)}、一方でその有効性に関しては否定的な報告もなされている^{11,12)}。自験例ではリンパ節転移陽性例を除くpT3以上もしくはpT2で壁内リンパ管侵襲または壁内静脈侵襲陽性のいずれかを認めた症例38例において術後補助化学療法を施行した13例と非施行例25例における生存率を比較検討したが、予後を改善するという結果は得られず大原らや熊野らの報告を支持するものであった^{13,14)}。この原因としては化学療法施行群にはG3症例が有意に多かったこと($p=0.032$)などが挙げられるが、化学療法の選択基

準が一定しなかったこともあり、今後は患者背景を均一にした prospective randomized study による検討が必要である。

臨床的背景に関しては診断時の平均年齢69歳で男女比は1.8:1とやや男性に多く諸家の報告と同様であった⁶⁻¹⁴⁾。患側はほぼ同じであり、発生部位に関しても腎盂・尿管ほぼ同数の報告が多く、自験例でも有意差を認めなかった⁶⁻¹⁴⁾。主訴は肉眼的血尿が63.8%と最も多く、これまでの報告と同様であった⁶⁻¹⁴⁾。

尿細胞診陽性率は65.2%と諸家の報告と同様であり、gradeが高くなると尿細胞診陽性率が高くなる傾向にあった¹³⁾。深達度においては陽性率に有意差を認めず、low grade に対する診断的意義は低いものと考えられた。

腎盂尿管癌に対する予後因子の検討は数多く行われている。一般には腫瘍部位、病理学的深達度や異型度、浸潤増殖様式や脈管侵襲の有無などが重要な予後因子として報告されている。自験例でも背景因子と病理学的因子について検討を行ったところ、深達度、浸潤増殖様式、壁内リンパ管侵襲、壁内静脈侵襲、リンパ節転移の有無が有意な予後因子であった。単変量解析にて有意な予後因子とされた深達度、浸潤増殖様式、壁内リンパ管侵襲、壁内静脈侵襲について互いの影響を補正するためCoxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、各因子の予後への影響の強さを検討したところ、深達度が独立した予後因子となり堀口らの結果を支持するものであった¹⁵⁾。多変量解析による予後因子はHallらが異型度と年齢¹⁶⁾、Parkらは腫瘍発生部位¹⁷⁾、橋本らは浸潤増殖様式¹⁸⁾と報告により異なるが、これは用いた因子の種類や数、背景因子、症例数の違いが考えられる。また最近ではp53やbcl-2遺伝子などのbiological factorと予後との関連も注目されており、今後の新しい展開が期待される^{19,20)}。

腎盂尿管癌術後の膀胱腫瘍の発生率は25%とこれまでの報告と同様であった^{6,7)}。腫瘍の発生時期に関しては、膀胱腫瘍の1年非再発率が82.6%、3年非再発率が77.1%、5年非再発率が76.1%と再発は3年以内におこる傾向にあり、定期的な膀胱鏡検査の重要性を再認識した。また膀胱腫瘍の合併と予後との関連性については種々の報告があるが^{21,22)}、本検討では膀胱腫瘍の合併($n=32$)の5年生存率が76.4%、合併なしの症例($n=60$)の5年生存率が84.0%とやや悪い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。

また、これまでに初診時の肉眼的血尿の有無による予後を比較した報告はなく、今回われわれは肉眼的血尿群60例、非血尿群35例にわけ、病理学的因子との関係について検討した。結果は深達度において非血尿群がpT2以上の浸潤癌である症例が有意に多く、また

異型度についても非血尿群において G3 症例が有意に多く認められた。壁内リンパ管侵襲でも非血尿群において有意にリンパ管侵襲が多いという結果が得られたことから、非血尿群においては病理組織学的に有意に high grade かつ high stage であり、悪性度が高い可能性が示唆される。実際に 5 年生存率においても血尿群が 86.6%, 非血尿群が 52.2% と有意差を認めており、無症候性腎盂尿管癌の早期発見が腎盂尿管癌全体の予後の改善に寄与する可能性が考えられた。

結 語

1. 病理組織学的に腎盂尿管癌と診断された 95 例に対して、臨床病理学的因子および予後について検討した。

2. 全体の疾患特異的生存率は 1, 3, 5 年生存率がそれぞれ 85.9, 76.6, 76.6% と比較的良好な成績であった。

3. 単変量解析の結果は、深達度、異型度、浸潤増殖様式、壁内リンパ管侵襲、壁内静脈侵襲、リンパ節転移が有意な予後因子であった。リンパ節転移を除く予後因子のうち、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行った結果、深達度が有意に独立した予後因子であった。

4. 初診時の肉眼的血尿の有無により血尿群と非血尿群に分け、病理組織学的因子を検討したところ、深達度において非血尿群が pT2 以上の浸潤癌である症例が有意に多かった。また非血尿群では G3 症例が有意に多く、また有意に壁内リンパ管侵襲が多いという結果が得られ、病理組織学的に悪性度が高い可能性が示唆された。

なお、本論文の要旨は第 57 回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 栗山 学, 小幡浩司, 林 秀治, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討—東海地方会腫瘍登録 611 例の解析と治療成績の変遷に関して—。日泌尿会誌 **84**: 1839-1844, 1993
- 戎井浩二, 中川修一, 高田 仁, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床統計的検討。泌尿紀要 **40**: 201-208, 1994
- 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 腎盂・尿管癌取扱い規約, 第 2 版, 金原出版, 東京, 2002
- 佐藤伸二, 井口厚司, 真崎善二郎, ほか: 腎盂尿管腫瘍に対する手術療法の検討。西日泌尿 **56**: 622-628, 1994
- 多田安温, 中野悦次, 藤岡秀樹, ほか: 腎盂尿管腫瘍 102 例の臨床的検討。日泌尿会誌 **77**: 507-516, 1986
- 吉川慎一, 野田賢治郎, 細田 悟, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討。泌尿紀要 **52**: 829-834, 2006
- 辻本裕一, 小森和彦, 佐藤元孝, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討。日泌尿会誌 **97**: 642-648, 2006
- 秋野裕信, 石田泰一, 伊藤靖彦, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討。泌尿紀要 **43**: 257-262, 1997
- 篠原 充, 岡沢敦彦, 鈴木 誠, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討—とくに補助化学療法の意義について—。日泌尿会誌 **86**: 1375-1382, 1995
- 宮川 康, 岡 聖次, 世古宗仁, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討—特に予後因子と化学療法の意義について—。日泌尿会誌 **89**: 766-773, 1998
- 魚住二郎, 井川幹夫, 岡村知彦, ほか: 腎盂尿管腫瘍における化学療法の意義。西日泌尿 **56**: 616-621, 1994
- 池本 庸, 下村達也, 山田裕紀, ほか: 近年の腎盂尿管癌臨床像の検討—単一施設の最近 10 年間 99 例の検討から—。泌尿紀要 **49**: 451-456, 2003
- 大原慎也, 井上省吾, 嘉手納一志, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的検討。西日泌尿 **66**: 75-82, 2004
- 熊野昌文, 古川順也, 山中和樹, ほか: 腎盂尿管癌の病理学的予後因子に関する検討。日泌尿会誌 **97**: 786-790, 2006
- 堀口 裕, 西山 徹, 橘 政昭, ほか: 上部尿路腫瘍の再発予後因子についての検討。泌尿器外科 **14**: 503, 2001
- Hall MC, Womac S, Sagalowsky AL, et al.: Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology **52**: 594-601, 1998
- Park S, Hong B, Kim CS, et al.: The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol **171**: 621-625, 2004
- 橋本 博, 佐賀祐司, 徳光正行, ほか: 腎盂尿管癌の臨床病理学的検討。泌尿紀要 **43**: 707-712, 1997
- Suzuki Y and Tamura G: Mutation of the p53 gene in carcinoma of the urinary tract. Acta Pathol Jpn **43**: 745-750, 1993
- Masuda M, Takano Y, Iki M, et al.: Apoptosis in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: association with proliferative activity, bcl-2 expression and prognosis. J Urol **158**: 750-753, 1997
- 富樫正樹, 豊田健一, 柏木 明, ほか: 腎盂尿管腫瘍に併発する膀胱腫瘍の臨床的検討。泌尿紀要 **36**: 1141-1147, 1990
- 松本 尚, 大園誠一郎, 谷 善啓, ほか: 膀胱腫瘍の併発がみられた腎盂・尿管腫瘍症例の検討。泌尿紀要 **35**: 239-246, 1989

(Received on November 26, 2007)
(Accepted on October 1, 2008)